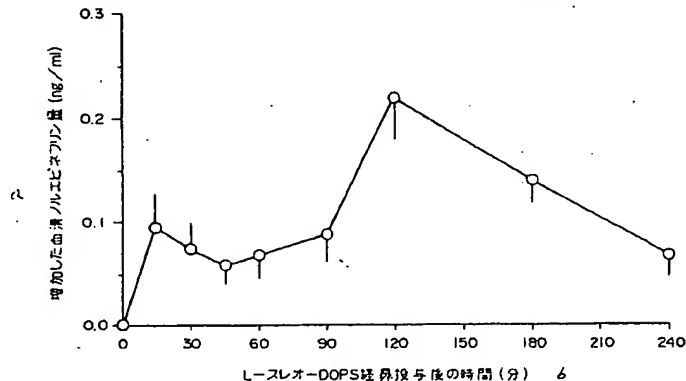




10.11.94

## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 A61K 31/195, 9/08, 47/12, 47/24	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/25017  (43) 国際公開日 1994年11月10日 (10. 11. 94)
(21) 国際出願番号 POT/JP94/00694 (22) 国際出願日 1994年4月26日 (26. 04. 94)  (30) 優先権データ 特願平5/125456 1993年4月27日 (27. 04. 93) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 住友製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS COMPANY, LIMITED) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区道修町二丁目2番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 安東由喜雄 (ANDO, Yukio) [JP/JP] 〒862 熊本県熊本市健軍一丁目18-15 Kumamoto, (JP) 安藤正幸 (ANDO, Masayuki) [JP/JP] 〒862 熊本県熊本市三丁目7-53 Kumamoto, (JP) 田中由也 (TANAKA, Yoshiya) [JP/JP] 〒862 熊本県熊本市面岡町重富735-25 Kumamoto, (JP) 後藤俊臣 (GOTO, Toshiomi) [JP/JP] 〒867 熊本県水俣市洗切町13-11 Kumamoto, (JP) (74) 代理人 弁護士 浅村 浩, 外 (ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  添付公開書類 国際調査報告書
(54) Title : PERNASAL PREPARATION COMPRISING <i>threo</i> -3-(3,4-DIHYDROXYPHENYL)SERINE		
(54) 発明の名称 スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン経鼻投与製剤  <p>増加した血清ノルエピネフリン量 (ng/ml)</p> <p>スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン経鼻投与後の時間 (分)</p> <p>a ... Increment of serum norepinephrine level (ng/ml)</p> <p>b ... Time elapsed after pernasal administration of L-threo-DOPS (min)</p>		
(57) Abstract A pernasal preparation is produced in liquid form (in an amount of 10 ml) by adding 200 mg of L- <i>threo</i> -3-(3,4-dihydroxyphenyl)serine, 200 mg of disodium glycyrhetic acid 3-O-monohephthalate and 100 mg of sodium ascorbate to a tris hydrochloride solution to adjust the pH to 4.5. This preparation is lowly irritant for the nasal mucosa and suitable for administering a clinically effective amount of L- <i>threo</i> -3-(3,4-dihydroxyphenyl)serine through the nasal mucosa.		

BEST AVAILABLE COPY

(57) 要約

L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)  
セリン 200 mg、グリシルレチン酸 3-0-モノヘ  
ミフタレート 二ナトリウム塩 200 mg、およびアス  
コルビン酸ナトリウム 100 mg をトリス-塩酸溶液に  
加え pH 4.5 とし、液状の形態にある経鼻投与製剤  
(10 ml) を得た。この製剤は、鼻粘膜に対する刺激  
性が低く、L-スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェ  
ニル)セリンの臨床上有効な量を鼻粘膜から投与する  
のに好適である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コートジボワール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェッコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

## 明 細 書

スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン  
経鼻投与製剤

5

## 技術分野

本発明はスレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリン(以下、スレオ-DOPSと略す。)の経鼻投与製剤に関する。

10

## 背景技術

L-スレオ-DOPSは、ノルエピネフリンの生体内に存在しない前駆体であり、経口投与されると、血中で芳香族L-アミノ酸脱炭酸酵素の作用によりノルエピネ  
15 フリンに変換され、末梢のノルエピネフリン受容体に作用し、交感神経作動ニューロンの作用を増強させる作用を示す。

また、L-スレオ-DOPSは、分子量213.19で脂溶性の低分子化合物であり、経口投与されると、一  
20 部が血液脳関門を通過し、中枢神経系にも取り込まれ、ノルエピネフリン作動ニューロンの作用を増強させる。

従って、L-スレオ-DOPSは、交感神経作動ニューロンの増強作用を利用し、本態性低血圧症や起立性低血圧症の治療薬として、又、ノルエピネフリン作動ニュー  
25 ロンの増強作用を利用し、パーキンソン氏病患者に見

られるすくみ足の治療薬として汎用されてきた(USP4330558 及びUSP4497826)。更に、家族性アミロイドポリニューロパシー(FAP)患者に対してL-スレオ-DOPSを投与した場合には、自律神経障害から生じる起立性低血圧や下痢症状にある程度の有効性を示すことが報告されている(USP4330558)。

しかし、FAP患者の如く、重度の下痢症状を示す患者群においては、L-スレオ-DOPSを経口投与しても全く血中ノルエピネフリンレベルが上昇せず、投与後の薬理効果の発揮が困難な症例も見られる。こうした患者群のみならず、更に本態性の低血圧症、起立性低血圧症またはパーキンソン氏病の患者群においてもL-スレオ-DOPSの経口投与ではその薬理作用が消化器の状態に左右される可能性が示唆される。

そこで、投与患者の消化器の症状状態に左右されることのない投与経路としてL-スレオ-DOPSの点鼻薬の開発が望まれる。

従って、本発明の目的は、スレオ-DOPSの新たな経鼻投与製剤を提供することにある。

20

#### 発明の開示

本発明は、

1) スレオ-DOPSまたはその薬学的には許容しうる酸付加塩；

25 2) リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、グ

リシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分；および

3) アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分；

を含み、液状の形態にした時にpHが4.0～6.0に調整された経鼻投与製剤に関する。

更に本発明は、

10 1) スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩；

2) リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、グリシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分  
15 ; および

3) アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分；

20 を含み、pHが4.0～6.0に調整された液状の形態にある製剤をヒトの鼻腔内に投与することを含む、スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)セリンの投与方法に関する。

#### 図面の簡単な説明

25 第1図は、正常者における本発明製剤の経鼻投与後の

時間と血中ノルエピネフリンレベルの関係を示す。

第2図は、下痢症状を示すFAP患者における本発明製剤の経鼻投与後の時間と血中ノルエピネフリンレベルの関係を示す。第2図中の○は本発明製剤の経鼻投与の場合、●は経口投与の場合を示す。

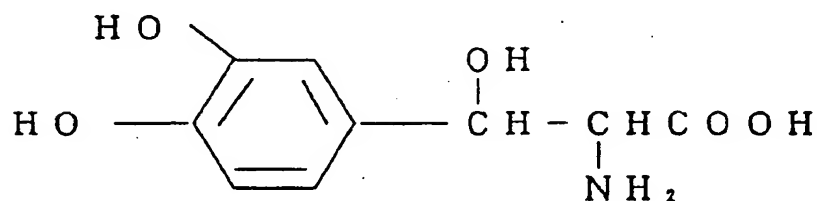
第3図は、正常者における本発明製剤の経鼻投与後1及び2時間の時点での髄液ノルエピネフリンレベルの上昇を示す。

第4図は、FAP患者に見られる下痢の回数に対する本発明製剤の経鼻投与の影響を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の経鼻投与製剤の活性成分として使用されるスレオ-DOPSは次式



20

で表わされる公知の化合物であり、例えば特公平1-49139号公報及びUSP 4480109記載の方法により製造することができる。スレオ-DOPSには光学活性体のL体およびD体があり、またそのラセミ体であるDL体が存在する。本発明ではL体であるL-スレオ

25

- D O P S が好ましい。

スレオ-D O P S は薬学的に許容しうる酸付加塩の型でも用いることができる。酸付加塩を形成するために用いる酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸、  
5    フマル酸、クエン酸、酒石酸、コハク酸等の有機酸などがあげられる。

本発明の経鼻投与製剤では、リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、グリシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン酸の誘導体からなる群から選ばれ  
10    る少なくとも1つの成分を用いる。リン脂質としては、例えばホスファチジルコリン、ホシファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルイノシトール等のグリセリン脂質または、スフィンゴミエリン、セラミドホスホノエチ  
15    ルアミン等のスフィンゴリン脂質などが挙げられる。

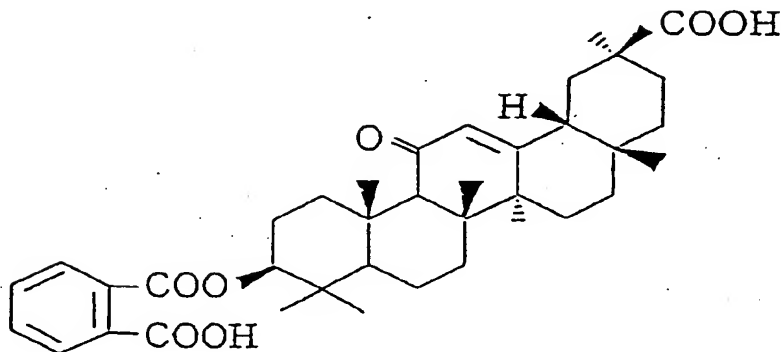
サポニンとしては例えば、ジキトニン、ギトニン、チゴニン等のステロイドサポニンまたは、ヘデリン、グリシルリチン等のトリテルペノイドなどが挙げられる。サポニンの糖成分としてはグルコース、ガラクトース、ペ  
20    ントース、メチルペントース、アラビノース、グルクロン酸等が挙げられる。

胆汁酸としては例えば、コール酸、グリココール酸、タウロコール酸、デオキシコール酸またはデヒドロコール酸などが挙げられ、また、それらのナトリウム塩等の  
25    アルカリ金属塩でもよい。

グリシルレチン酸の誘導体としては、その水酸基が他のカルボン酸とエステル結合したものが挙げられ、好ましくは次式で表されるグリシルレチン酸 3-O-モノヘミフタレート

5

10



またはその塩、さらに好ましくはグリシルレチン酸 3-O-モノヘミフタレート 二ナトリウム塩が挙げられる。

更に、本発明の経鼻投与製剤では、アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一つの成分が用いられる。これらの成分のなかでは、アスコルビン酸ナトリウムが好ましい。

本発明の経鼻投与製剤は、スレオ-DOPSとともに上記した2種類の成分を含み、液状の形態にした時にpHが4.0～6.0に調整されたものである。従って、本発明では、pHが4.0～6.0に調整された液状の形態にある製剤に加えて、スレオ-DOPSとともに上



- 記した2種類の成分からなる固型製剤であって使用時に適当な溶媒に溶解してpH 4.0～6.0に調整して用いるための固型製剤も含まれる。液状の形態にある本発明の製剤を調製するためには、トリスー塩酸溶液などの
- 5 通常用いられる緩衝液などが用いられ、pHの調整は、塩酸、水酸化ナトリウムなどの薬学上許容されるpH調節剤を用いて行なわれる。本発明の経鼻投与製剤には、必要に応じて、通常用いられている懸濁化剤、乳化剤、溶解補助剤、等張化剤などが添加されていてもよい。
- 10 本発明の経鼻投与製剤中のスレオ-DOPSの含量は、特に制限されないが、好ましくは液状の形態にした時の製剤10mlあたり50～400mg、さらに好ましくは200～300mgである。
- リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、グリシル
- 15 レチン酸もしくはその塩、およびグリシルレチン酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも一つの成分の含量は、特に制限はされないが、好ましくは液状の形態にした時の製剤10mlあたり50～400mg、さらに好ましくは200～300mgである。
- 20 アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも一つの成分の含量は、特に制限はされないが、好ましくは液状の形態にした時の製剤10mlあたり25～200mg、さらに好ましくは100～200mgである。
- 25 本発明の経鼻投与製剤は、公知の手段、またはそれに

準ずる手段によって製造される。例えば、スレオ－  
D O P S 及び 2 種類の成分を任意の順序で混合し、例え  
ば緩衝液に溶解、懸濁あるいは乳化することにより液状  
の形態にある製剤が製造される。この際に、薬学上許容  
5 される緩衝剤、安定化剤、等張化剤、溶解補助剤、崩壊  
剤、懸濁化剤、保存剤などの添加剤を必要に応じて添加  
することができる。また、スレオ－D O P S およびその  
他の 2 種類の成分を混合した固型製剤として調整するこ  
ともできる。このような固型製剤は、使用時に上記した  
10 緩衝液、蒸留水等で溶解し、必要に応じて p H 調整剤を  
添加して p H 4 . 0 ~ 6 . 0 に調整して使用される。こ  
のような固型製剤は、緩衝液、p H 調整剤などと組合わ  
されたキットの形態であってもよい。

本発明におけるスレオ－D O P S 経鼻投与製剤の投与  
15 量及び投与回数は、患者の症状等に応じて適宜選択すれ  
ばよい。例えば、成人 1 日あたりのスレオ－D O P S の  
投与量としては、2 0 ~ 2 0 0 m g 好ましくは、4 0 ~  
1 0 0 m g の投与量が採用される。

本発明の製剤を実際に投与するには、鼻腔内に滴下す  
20 る方法が好ましく、その他に、通常経鼻投与用に用いら  
れている噴霧器を用いて鼻腔内に投与する方法が採用さ  
れる。

次に、本発明の経鼻投与製剤を実施例および試験例に  
より具体的に説明するが、なんらこれらに限定されるも  
25 のではない。

## 実施例

5        L-スレオ-DOPS    200mg、グリシルレチン  
酸    3-O-モノヘミフタレート    二ナトリウム塩 20  
0mg、アスコルビン酸ナトリウム 100mg をトリス  
-塩酸 (tris-HCl) 溶液に加え、塩酸および水  
酸化ナトリウムで pH 4.5 とし、水性溶液の形態にあ  
る L-スレオ-DOPS 経鼻投与製剤 (10ml) を得  
た。

## 試験例 1

10        正常者における L-スレオ-DOPS 製剤の経鼻投与  
後の血中ノルエピネフリンレベルの変動

正常者 5 名に対し、実施例で得られた本発明製剤  
を左右の鼻腔にそれぞれ 4 滴ずつ (総量、8mg /  
0.4ml) 投与し、血中における増加したノルエピネ  
15        フリンレベルを測定した。測定結果を第 1 図に示した。  
第 1 図から判るように、L-スレオ-DOPS 点鼻後 1  
5 分に一過性の上昇を示した後、更に点鼻後 2 時間にわ  
たり有意な血中ノルエピネフリンレベルの上昇を示した。  
添加剤のみ (グリシルレチン酸    3-O-モノヘミフタ  
20        レート    二ナトリウム塩およびアスコルビン酸ナトリウ  
ム) では有意なノルエピネフリンレベルの上昇は確認さ  
れなかった。

## 試験例 2

25        下痢症状を示す FAP 患者における経口 L-スレオ-  
DOPS 投与後及び本発明製剤投与後の血中ノルエピネ

### フリニンレベルの変動

F A P 患者 3 名に対し、実施例で得られた本発明製剤を点鼻後（左右の鼻腔にそれぞれ 4 滴ずつ投与：総量 8 m g / 0 . 4 m l ）、血中における増加したノルエピネフリンレベルを測定した。測定結果を第 2 図に示した。第 2 図から判るように、正常者同様、L - スレオ - D O P S 点鼻後 1 5 分に一過性の上昇を示した後、更に点鼻後 2 時間にわたり有意な血中ノルエピネフリンレベルの上昇を示した。添加剤のみ（グリシルレチン酸 3 - O - モノヘミフタレート ニナトリウム塩およびアスコルビン酸ナトリウム）では有意なノルエピネフリンレベルの上昇は確認されなかった。又、これらの患者群においては下痢のため、経口投与（1 0 0 m g）では有意なノルエピネフリンレベルの上昇が得られなかった。

### 15 試験例 3

#### 正常者に対する髄液ノルエピネフリンレベルの上昇

正常者 3 名に試験例 1 と同様にして本発明製剤を投与し髄液中のノルエピネフリンレベルを測定した。測定結果を第 3 図に示した。第 3 図から判るように投与後 1 及び 2 時間の時点で髄液中のノルエピネフリンレベルの有意な上昇が得られた。

### 試験例 4

#### F A P 患者に見られる起立性低血圧及び下痢に対する本発明製剤の改善効果

25 F A P 患者 3 名に対し、実施例で得られた本発明製剤

を左右の鼻腔にそれぞれ4滴ずつ1日3回（一回総量8 mg / 0.4 ml）を1週間にわたり投与した。その後の1日当りの下痢の回数を調べ、非投与時、L-スレオ-DOPS経口投与時、および添加剤のみ投与時の下痢の回数と比較した。結果は第4図に示した。第4図から判るように、本発明製剤投与により、有意に下痢の回数が減少した。又、起立性低血圧も点鼻投与後有意に改善された。

#### 10 産業上の利用可能性

本発明の経鼻投与製剤は、鼻粘膜に対する刺激性が低く、臨床上有効な量のL-スレオ-DOPSを長期に渡り反復投与しても鼻粘膜に対して障害を与えることがないと期待される。従って、本発明製剤は鼻粘膜投与に極めて好適であり、患者自らによる鼻腔内への噴霧又は滴下という苦痛のない簡便な方法によりL-スレオ-DOPSを長期間に渡って投与し、有害反応を起こさずしかも消化管の状態に左右されることなく安定に血中に供給出来る長所を有する。

20 更に近年、鼻腔内に投与された薬剤が嗅神経からの経路を介して髄液内に運ばれる経路が提唱されてきている（J. Pharm, Pharmacol, 43, 449-451（1991）及びChem, Pharm, Bull, 39（9）：2456-2458（1991））が、本発明製剤も血中のみならず、有効に髄液中

- のノルエピネフリン濃度を上昇させるという効果を有することが、上記試験例 3 により確認された。本発明製剤の点鼻投与により、髄液内ノルエピネフリンレベルが上昇することから、点鼻投与によるパーキンソン氏病の治療法が更に一步前進することも期待される。又、投与量が経口投与と比べより少量で経口投与による薬理作用と同等の効果を発揮できる。
- 5

## 請 求 の 範 囲

1. 1) スレオ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩;
- 5 2) リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、グリシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分; および
- 3) アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少なくとも1つの成分;
- 10 を含み、液状の形態にした時にpHが4.0~6.0に調整された経鼻投与製剤。
2. スレオ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)
- 15 セリンが主体である請求の範囲第1項記載の経鼻投与製剤。
3. グリシルレチン酸3-O-モノヘミフタレート二ナトリウム塩を含む、請求の範囲第1項または第2項記載の経鼻投与製剤。
- 20 4. アスコルビン酸ナトリウムを含む、請求の範囲第1項から第3項のいずれか1項に記載の経鼻投与製剤。
5. pHが4.0~6.0に調整された液状の形態にある請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載の経鼻投与製剤。
- 25 6. 1) スレオ-3-(3, 4-ジヒドロキシフェニル)

ル) セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩 ;

2) リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、  
グリシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン  
酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1つの成  
5 分 ; および

3) アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパ  
ラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少な  
くとも1つの成分 ;

を含む固型製剤であって使用時に pH 4.0 ~ 6.0  
10 の液状に調整して使用するための固型製剤の形態にある  
請求の範囲第1項から第4項のいずれか1項記載の経鼻  
投与製剤。

7. 1) スレオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニ  
ル) セリンまたはその薬学的に許容しうる酸付加塩 ;

15 2) リン脂質、サポニン、胆汁酸もしくはその塩、  
グリシルレチン酸もしくはその塩およびグリシルレチン  
酸の誘導体からなる群から選ばれる少なくとも1つの成  
分 ; および

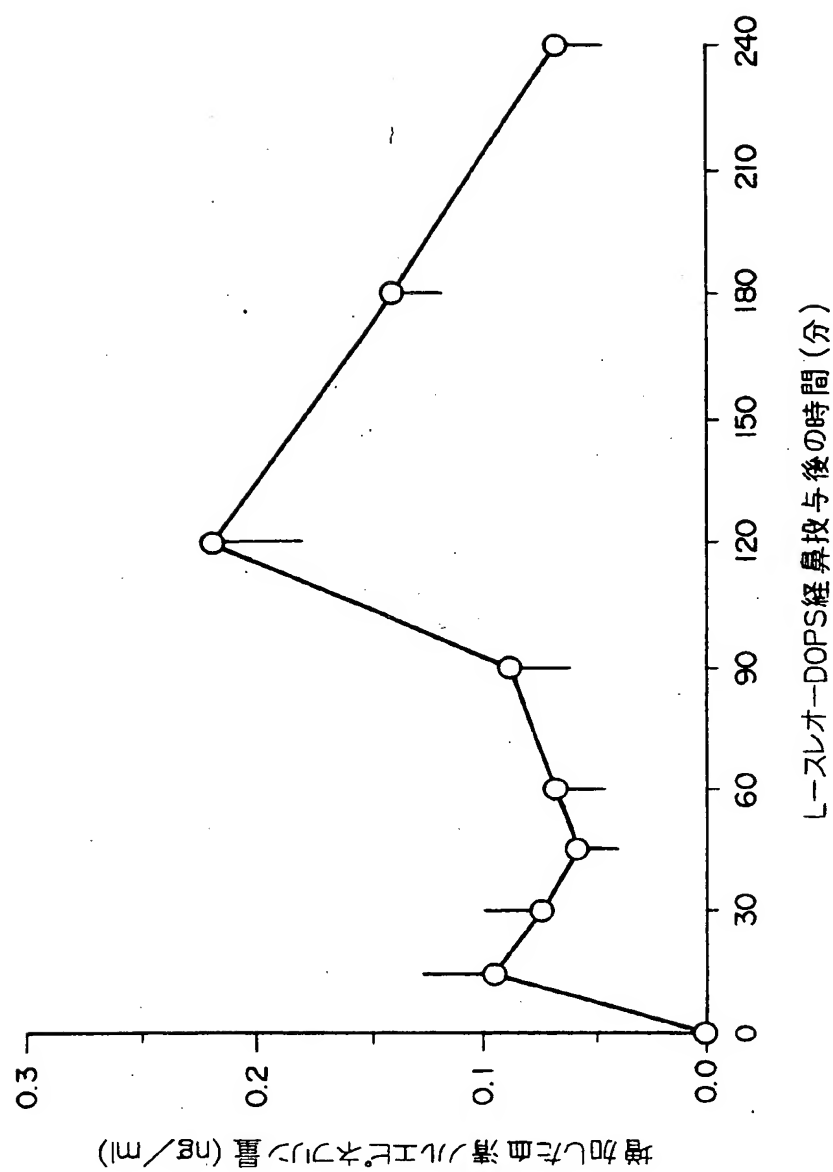
3) アスコルビン酸、酒石酸、クエン酸、アスパ  
20 ラギン酸およびそれらの塩からなる群から選ばれる少な  
くとも1つの成分 ;

を含み、pHが4.0 ~ 6.0に調整された液状の形  
態にある製剤をヒトの鼻腔内に投与することを含む、ス  
レオ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル) セリンの  
25 投与方法。



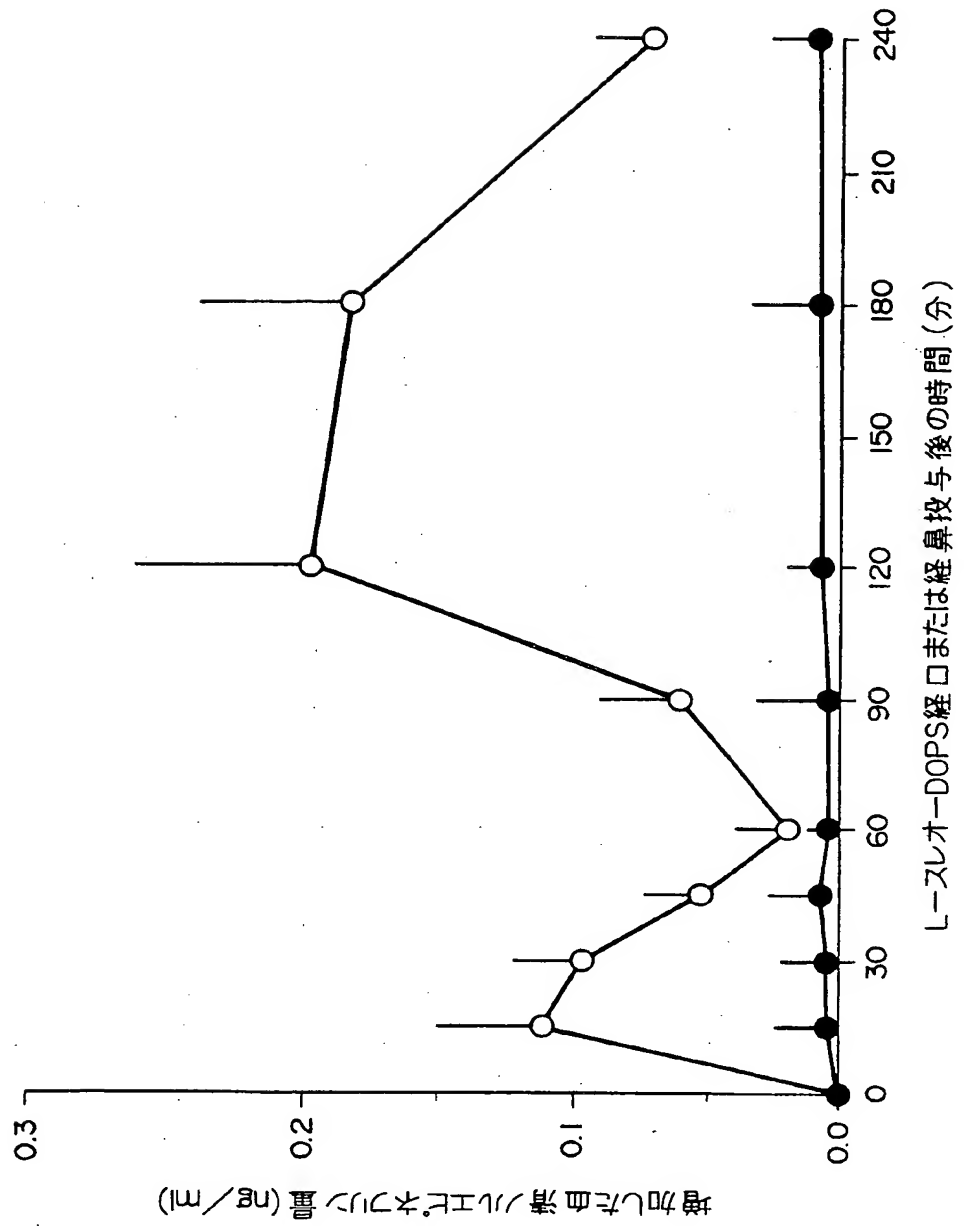
1 / 4

FIG. 1



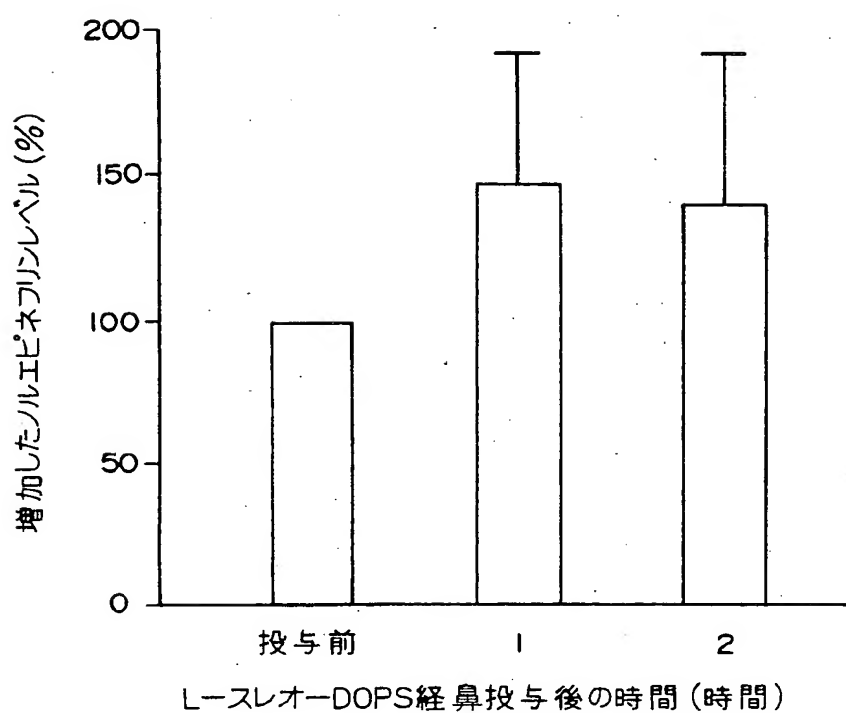
2 / 4

FIG. 2



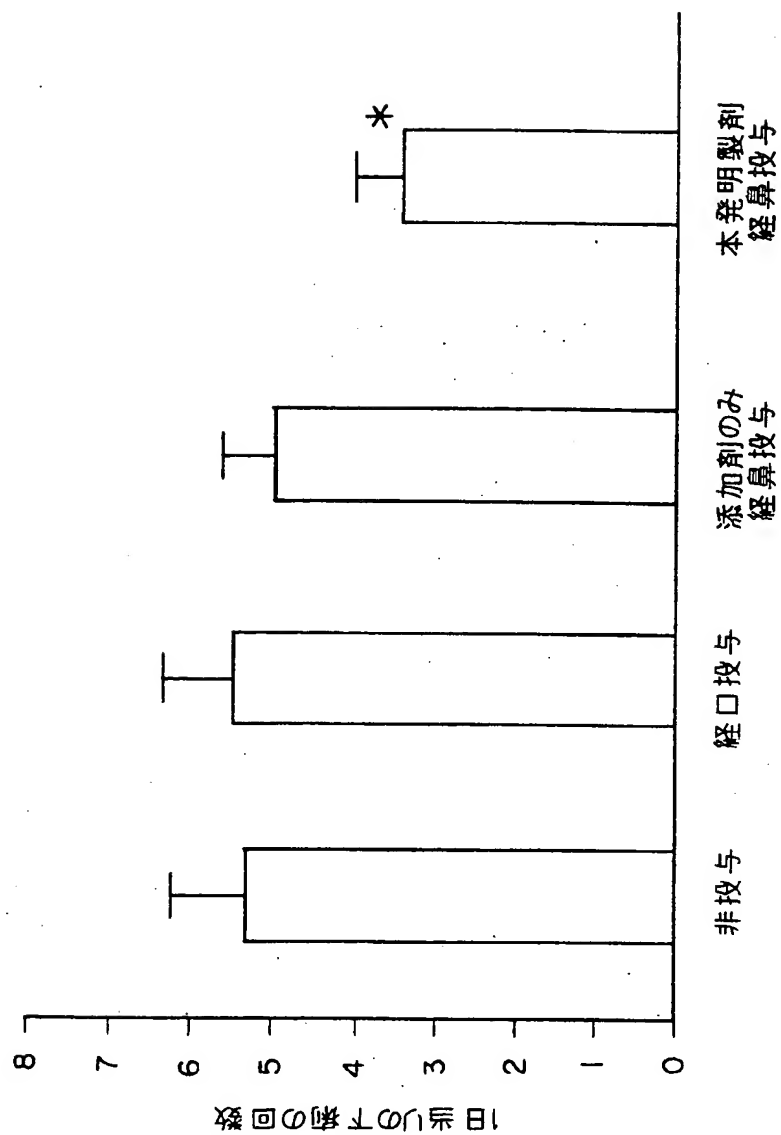
3/4

FIG. 3



4 / 4

FIG. 4



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00694

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> A61K31/195, 9/08, 47/12, 47/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> A61K31/195, 9/08, 47/12, 47/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 2-111 (Toyo Jozo Co., Ltd.), January 5, 1990 (05. 01. 90) & EP, A, 302772 & US, A, 5059587	1-6
A	JP, A, 58-121258 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), October 23, 1989 (23. 10. 89) & EP, A, 84928 & US, A, 4480109	1-6
A	JP, A, 1-233230 (Minophagen Pharmaceutical Co.), September 19, 1989 (19. 09. 89), (Family: none)	1-6
A	JP, A, 59-130820 (Armour Pharmaceutical Co.), July 27, 1984 (27. 07. 84) & EP, A, 115627	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

June 9, 1994 (09. 06. 94)

Date of mailing of the international search report

July 5, 1994 (05. 07. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00694

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 7  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 7 pertains to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 K 31 / 195 . 9 / 08 . 47 / 12 . 47 / 24

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> A 61 K 31 / 195 . 9 / 08 . 47 / 12 . 47 / 24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で利用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 2-111 (東洋醸造株式会社), 5. 1月. 1990 (05. 01. 90) & EP, A, 302772 & US, A, 5059587	1-6
A	JP, A, 58-121258 (住友製薬株式会社), 23. 10月. 1989 (23. 10. 89) & EP, A, 84928 & US, A, 4480109	1-6
A	JP, A, 1-233230 (合資会社 ミノファーゲン製薬本舗),	1-6

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日  
若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献  
(理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日  
の後に公表された文献「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と  
矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のため  
に引用するもの「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規  
性又は進歩性がないと考えられるもの「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文  
献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性  
がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 06. 94

国際調査報告の発送日

05.07.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松浦新司

4 C 9 2 8 3

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	<p>19. 9月. 1989 (19. 09. 89) (ファミリーなし)</p> <p>JP, A, 59-130820 (アーマー・ファーマシューティ カル・カンパニー), 27. 7月. 1984 (27. 07. 84) &amp; EP, A, 115627</p>	1-6



第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 7 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
**手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。**
2. ☐ 請求の範囲                      は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲                      は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4 (a) の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるときこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**